

HDF をどう操るか？

— オンライン HDF の位置付けと使い分け —

篠田俊雄

河北総合病院透析センター

key words : オンライン HDF, 大分子量溶質(尿毒症物質)除去, 等張性置換液, 透析低血圧症, 生命予後改善

要 旨

血液透析濾過法 (HDF) は小分子量溶質の除去性能を維持しつつ、大分子量溶質の除去性能を向上させた治療法である。等張性置換液の補充によると思われる透析低血圧症の改善効果に加え、大量液置換のオンライン HDF による生命予後の改善が最近のヨーロッパでのランダム化比較研究で示され、慢性炎症の改善に伴う心血管系病変の改善効果も示唆される。これらの臨床効果と有害事象のリスクを配慮して、オンライン HDF を適用することが望まれる。

はじめに

血液透析濾過 (HDF) は、血液透析 (HD) と血液濾過 (HF) という 2 種類の治療法のそれぞれの長所と短所を補完する治療法であり、小分子量溶質の除去性能を保ちながら、中・大分子量溶質の除去性能を向上させた特性を有する。また、濾過量を補充する置換液は正常血漿浸透圧とほぼ等張のため、透析による小分子量溶質 (とくに尿素) の除去に伴う血漿浸透圧低下が緩和されるので、HD にくらべ血漿再充填が促進するという特長も併せ持っている。これらの特長により、HDF は高性能透析器を用いた血液透析で治療効果が十分得られない透析アミロイド症、および透析困難症に適用する治療法として保険適応となっていた。

2012 年に HDF の新しい手法として、エンドトキシン捕捉フィルタ (ETRF) によりオンラインで無菌処

理した超純粋透析液を置換液として用いるオンライン HDF が保険収載され、これらの適応に束縛されず多くの透析患者に適用可能となった。本稿では、オンライン HDF の透析療法における位置付けを明らかにするとともに、従来の HD、置換液製剤を用いる HDF (オフライン HDF) とオンライン HDF をどのように使い分けるとよいかを概説する。

1 オフライン HDF とオンライン HDF の特徴

大分子量溶質の除去効率を向上させるためには置換液量を増加させることが有効であるが、オフライン HDF で大量の置換液を用いると治療準備が煩雑となり、治療コストが高くなるという短所があった (表 1)。オンライン HDF ではこれらの短所は克服されるが、一方で専用の透析装置を配備する必要があり、透析液清浄化の管理に手間とコストがかかるため、オンライン HDF を行うことができるのは、この管理が可能な施設に限られる。原理的には、オンライン HDF では血液透析濾過器の性能と血流量、透析液流量による許容範囲内であれば、自由に置換液量を調節可能である。

2 後希釈 HDF と前希釈 HDF の特徴

血液透析濾過器における濾過の下流で、除水量分を差し引いた置換液量を補充するのが後希釈 HDF である。一方、濾過の上流で先に置換液を補充し、下流の血液透析濾過器で除水量分を加えた置換液量の濾過を行うのが前希釈 HDF である。

表1 HD, HDF の治療特性

	長 所	短 所
HD	小分子溶質の高除去効率	中・大分子溶質の低除去効率
HF	中・大分子溶質の高除去効率	小分子溶質の低除去効率
HDF	HD と HDF それぞれの長所と短所を補完	同左
オフライン HDF	置換液のオンライン調整不要	置換液の準備の手間とコスト
オンライン HDF	多量の置換液製剤不要	透析液浄化の管理・コスト
後希釈 HDF	小量置換で効果・オフラインでも施行しやすい	大量置換は困難
前希釈 HDF	大量置換容易, Alb 喪失少ない, Alb 結合性尿毒素の除去	大量で小分子除去が低下

置換液量が少ない場合には、後希釈 HDF のほうが同量の前希釈 HDF より大分子量溶質の除去効果が高いが、濾過液量は最大でも血流量の 30% 程度が上限となるため、血流量 200 mL/分 で 4 時間の治療の場合には、置換液量は 7.2 L 程度が上限となる (表 1)。このため、後希釈 HDF は等張置換液の補充効果を目指した治療には適した手法で、オフライン HDF でも実施可能であるが、大分子量溶質の除去増加を目指した治療には不向きである。ヨーロッパでは血流量を 300~400 mL/分 に上げて、置換液量を 10~14 L とする後希釈オンライン HDF がひろく行われている。

前希釈 HDF は原理的に、血液透析濾過器の透水性能の限界まで置換液量を増加させることが可能であるため、大量液置換に適している手法であり、煩雑性やコストの制約のないオンライン HDF に適している。オンライン HDF では総透析液量までの置換が可能であり、大分子量溶質の除去効率は置換液量の増加により上昇するが、一方、小分子量溶質の除去効率は希釈による血液/透析液間の溶質濃度較差の減少および透析液流量の減少により、ある置換液量以上になると置換液量の増加とは逆に低下することになる。わが国では前希釈オンライン HDF が HDF における主流となっており、1 回の置換液量は平均 40 L であるが¹⁾、60~70 L の大量液置換も行われている。

3 期待される HDF の臨床効果

HD と比較して期待される HDF の臨床効果には、等張置換液の補充による効果と、中・大分子量溶質 (尿毒症物質) の除去増大による効果があると考えられる (表 2)。

表 2 血液透析に比べて期待される血液透析濾過の臨床効果

効果の発現機序	臨床効果
等張置換液の補充	血漿再充填の改善 →透析低血圧の軽減 →心機能の改善 (除水量増加, 容量負荷の減少) →心血管死の減少
中・大分子溶質の除去効率向上	腎性貧血の改善 透析アミロイド症の進展抑制や改善 慢性炎症の改善

等張性置換液の補充により血漿再充填が HD より改善するため、治療中の除水に伴う循環血液量減少に伴う急激な血圧低下が軽減し、透析低血圧症が改善する効果が得られる (後述)。透析低血圧の改善効果は、4 L 置換程度の後希釈オフライン HDF でも認めることが臨床的に知られている。循環血液量が緩やかに減少するため、体内に蓄積している過剰水分の除去量を増大することが可能となり、目標となるドライウエイト (DW) を低下させることができる。その効果は「心機能障害がある透析患者において、除水量の増加によって治療後半に血圧がしだいに上昇してくる現象として現れる」とこれまで主張してきたが、この血圧上昇の機序に関して最近の前向き観察研究で明らかにされた²⁾。心臓への容量負荷の軽減は、中・長期的には、心機能の改善により生命予後の改善につながる効果も期待できる (後述)。

中・大分子量尿毒症物質の除去増大による効果では、大分子量の造血抑制物質 (分子量 > 100 kDa のタンパク・ポリアミン結合重合体³⁾ など) の除去による貧血改善や、 β_2 ミクログロブリンの除去による透析アミロイド症の進展抑制や改善が期待できる (後述)。腎性

貧血の改善に関しては、造血抑制物質の除去効果に加え、オンラインHDFでは超純粋透析液を用いるため、透析液由来の微量の汚染物質による慢性微小炎症が軽減するための効果の可能性も指摘されており、炎症関連指標の改善も報告されている（後述）。

そのほか、原因物質の特定はされていないが、中・大分子量領域の尿毒症物質の関与が推定されるかゆみや骨関節症、レストレスレッグ症候群などの改善などがわが国で報告されている。

4 国際誌に報告されているオンラインHDFの臨床効果

ヨーロッパにおけるオンラインHDFの臨床効果の報告（表3）では、1999年のLocatelliら⁴⁾の報告以来、透析アミロイド症に対する効果が多数報告され、透析低血圧に対する効果も2003年にDonauerら⁹⁾により報告されている。生命予後の改善効果が報告されたの

は、2006年のCanaudら¹¹⁾による前向き観察研究が初めてであったが、効果が得られた大量置換オンラインHDFの症例数は少数であった。2013年、Maduellら¹⁷⁾は多数例のランダム化比較研究（RCT）であるESHOL研究において、オンラインHDFによる生命予後の改善を初めて報告した。本研究では、1次アウトカムにおいて、全死亡のリスク減少が-30%（ $p=0.01$ ）という結果を示した（表4）。2次アウトカムにおいて、心血管疾患死のリスク減少は-33%であったが有意差は得られず（ $p=0.06$ ）、脳卒中死（-61%、 $p=0.03$ ）および感染症関連死（-55%、 $p=0.03$ ）、透析低血圧症（-28%、 $p<0.001$ ）、全入院（-22%、 $p=0.001$ ）の有意な減少を認めている。

2012年Grootemanら（CONTRAST研究）¹⁵⁾、2013年Okら（Turkish研究）¹⁶⁾も、RCTの事後解析において、置換液量の多いサブグループにおいて生命予後の改善を報告している。CONTRAST研究では、1回

表3 オンラインHDFの臨床効果の報告

論文	RCT (Pt Number)	Mortality	Others
Locatelli ら ⁴⁾	X (HF&HDF 1082)	X	CTS progress
Maduell ら ⁵⁾	X (37, 4 to 22.5L HDF)	X	Anemia, BP
Lornoy ら ⁶⁾	X (16)	X	Amyloidosis, serum P
Ward ら ⁷⁾	O (50)	X	Serum beta 2 MG
Wizemann ら ⁸⁾	O (44 vs low-flux HD)	X	Serum beta 2 MG
Donauer ら ⁹⁾	X (17)	X	Hypotension
Carracedo ら ¹⁰⁾	X (37, crossover)	X	Inflammation
Canaud ら ¹¹⁾	X (97/2165, High-Eff)	All -35%	no
Penichi ら ¹²⁾	X (757)	CV -22%	inflammation
Vilar ら ¹³⁾	X (129 vs high-flux)	All -34%	no
Locatelli ら ¹⁴⁾	X (60.4LPre HF 36, 39.9LPost HDF 40)	X	hypotension
Grooteman ら ¹⁵⁾	O (714 vs low-flux)	post hoc (All -38%)	no
Ok ¹⁶⁾	O (782 vs high-flux)	post hoc (All -46%, CV -71%)	no

post hoc : 事後解析

表4 ESHOL Study[†]の結果

1次アウトカム	
全死亡のリスク減少	-30% ($p=0.01$)
死因：心血管死	44.4%, 感染症 15.5%
1年死亡の減少効果発現に要する症例数	8名
2次アウトカム	
心血管死のリスク減少	-33% ($p=0.06$)
脳卒中死のリスク減少	-61% ($p=0.03$)
感染症関連死のリスク減少	-55% ($p=0.03$)
透析低血圧のリスク減少	-28% ($p<0.001$)
全入院のリスク減少	-22% ($p=0.001$)

† ESHOL研究：906症例（HD：450例：92%ハイフラックスHD，後希釈オンラインHDF：456例）
1.91+/-1.10年，平均2.08年経過観察

の治療における濾過液量>22 Lのサブグループで全死亡のリスクが-38%であり、Turkish 研究では1回の治療における濾過液量>17.4 Lのサブグループで、全死亡のリスクが-46%、心血管死のリスクが-71%の減少を示している。

5 ヨーロッパから報告されているオンライン HDF の効果からの推察

ESHOL 研究では、RCTの1次アウトカムにおいて、オンライン HDF 群では全死亡の有意なリスク減少が示され、2次アウトカムにおいて有意差はぎりぎり得られなかった ($p=0.06$) が、心血管死のリスク減少傾向も示されている。さらに、Turkish 研究の事後解析では、心血管死の有意なリスク減少が濾過液量の多いサブグループで得られている。この結果から、オンライン HDF による心血管死のリスク減少は、単に等張置換液の補充による治療中の循環動態の改善による効果だけではなく、大量置換に伴う中・大分子量尿毒症物質の除去による効果が加わった結果であることが推察される。

ESHOL 研究における感染症関連死の減少や、Caracedo ら¹⁰⁾、Penichi ら¹²⁾による炎症指標の改善を合わせて考えると、大量液置換のオンライン HDF では慢性炎症の改善効果があるものと思われる。この効果により、長期透析患者の malnutrition inflammation atherosclerosis (MIA) 症候群の病態、あるいは慢性心不全患者の心源性悪液質の病態が改善し、その結果、大量置換の後希釈オンライン HDF において心血管死のリスクが減少したことが示唆される。

6 まとめ：オンライン HDF の位置づけと使い分け

今日、オンライン HDF は超純粋透析液の作製と管理（保険診療における透析液水質確保加算2）ができる施設において、専用の透析装置と血液透析濾過器を使用すれば、すべての透析患者に適用できる治療となっている。一方で、高性能透析器の使用を含めた通常の HD と比較して、患者にとって有益であり、かつ安全性が担保されなくては行いう意味がない。オンライン HDF 用の装置では、置換液量ゼロの通常 HD から大量液置換の前希釈 HDF まで、適切な血液透析器と血液透析濾過器を使い分ければ、治療条件を患者の病像に合わせて自在に選択可能である。

表5 OL-HDF の使い分け

目的	対象患者	治療条件
血圧安定	透析低血圧患者	後希釈または前希釈少量液置換
分子量の大きな尿毒素の除去	長期の治療が予想される比較的若年患者	前希釈大量液置換
	MIA 症候群（心源性悪液質）患者	前希釈中等量液置換
栄養状態悪化の防止	栄養状態が低下している高齢患者	後希釈または前希釈少量液置換 Ia 型や IIa 型血液透析器による血液透析

等張置換液の補充による透析低血圧の改善、心不全患者における DW 低下による心機能の改善は、比較的少量の後希釈オンライン HDF を選択するのがよいと考える（表5）。この効果については、オフライン HDF と大差はないものと推測されるが、オフライン HDF における RCT での臨床効果の報告がないため、その差を検証することができないのが現状である。オフライン HDF における準備の煩雑性やコストを考えると、比較的少量（後希釈で 4 L 程度、前希釈で 20 L 程度）のオンライン HDF を選択することは合理的と考えられる。

中・大分子量尿毒症物質の除去による効果を期待する場合は、大量液置換（40 L 以上）の前希釈オンライン HDF の選択が推奨される。比較的若年で長期透析が予測される患者では、積極的な中・大分子量尿毒症物質の除去により、透析アミロイド症をはじめとする長期合併症の予防と生命予後の改善が期待できる。長期透析により、MIA 症候群あるいは心源性悪液質を呈し始めた患者では、心機能改善とこれに伴う栄養状態の改善が期待できるが、アルブミンやアミノ酸、カルニチンの喪失量が増大してさらなる栄養状態悪化のリスクもあるため、大量液置換は避け、40 L 程度までの中等量の前希釈オンライン HDF が適していると考えられる。すでに栄養状態が低下した長期透析患者や高齢透析患者では、これらの栄養素の喪失に配慮した条件でオンライン HDF を行うか、アルブミン喪失の少ない Ia 型あるいは IIa 型¹⁸⁾の血液透析器を用いた HD が推奨されると考える。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の

- 現況 (2013年12月31日現在), 日本透析医学会, 2014.
- 2) Nongnuch A, Campbell N, Stern E, et al. : Increased postdialysis systolic blood pressure is associated with extracellular overhydration in hemodialysis out patients. *Kidney Int*, 87; 452-457, 2015.
 - 3) Galli F, Beninati S, Benedetti S, et al. : Polymeric protein-polyamine conjugates : a new class of uremic toxins affecting erythropoiesis. *Kidney Int*, 78(suppl.); S73-S76, 2001.
 - 4) Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. : Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi Trapianto. *Kidney Int*, 55; 286-293, 1999.
 - 5) Maduell F, del Pozo C, Garcia H, et al. : Change from conventional haemodiafiltration to on-line Haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*, 14; 1202-1207, 1999.
 - 6) Lornoy W, Becaus I, Billioux JM, et al. : On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta 2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant*, 15(Suppl. 1); S49-S54, 2000.
 - 7) Ward RA, Schmidt B, Hullin J, et al. : A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis : a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol*, 12; 2344-2350, 2000.
 - 8) Wizemann V, Lotz C, Techert F, et al. : On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. a prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant*, 15(Suppl 1); S43-S48, 2000.
 - 9) Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, et al. : Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 18; 1616-1622, 2003.
 - 10) Caracedo J, Merino A, Noguera S, et al. : On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+CD16+ monocyte-derived dendritic cells : a prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol*, 17; 2315-2321, 2006.
 - 11) Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. : Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int*, 69; 2087-2093, 2006.
 - 12) Penicchi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. : RISCAVID Study Group : Chronic inflammation and mortality in haemodialysis : effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant*, 23; 2337-2343, 2008.
 - 13) Vilar E, Fry AC, Wellsted D, et al. : Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis : a comparative analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4; 1944-1953, 2009.
 - 14) Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. : Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 21; 1798-1807, 2010.
 - 15) Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al. : CONTRAST Investigators. *J Am Soc Nephrol*, 23; 1087-1096, 2012.
 - 16) Ok E, Asci G, Toz H, et al. : Turkish Online Haemodiafiltration Study : *Nephrol Dial Transplant*, 28; 192-202, 2013.
 - 17) Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. : High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 24; 487-497, 2013.
 - 18) 川西秀樹, 峰島三千男, 友 雅司, 他 : 血液浄化器 (中空糸型) の機能分類 2013. *透析会誌*, 46; 501-506, 2013.